

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

SCHWANKUNGEN DER LITHOGENITÄT DER GALLE
IN DER POSTOPERATIVEN PERIODE BEI
PATIENTEN NACH CHOLECYSTEKTOMIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von —

WILHELM KÜMPEL

aus Göttingen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

SCHWANKUNGEN DER LITHOGENITÄT DER GALLE
IN DER POSTOPERATIVEN PERIODE BEI
PATIENTEN NACH CHOLECYSTEKTOMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

WILHELM KÜMPEL
aus Göttingen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 11.3.1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. S. Massarrat

Correferent: Prof. Dr. med. H. Gerdes

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

- A) Allgemeines zum Problem der Zusammensetzung der menschlichen Galle und, darauf aufbauend, der Diskussion über die Entstehungsursache von Cholesterin-Gallensteinen 1
- B) Problemstellung 8

II. MATERIAL UND METHODIK

- A) Das Patientengut 9
- B) Die Entnahme der Gallenflüssigkeit und Bestimmung der ausgeschiedenen Gallenvolumina 11
- C) Die Bestimmung des Cholesterins, der Phospholipide und der Gallensalze aus der Gallenflüssigkeit 12
- D) Die Berechnung des Lithogenitätsindex (LI) 17

III. ERGEBNISSE

- A) Tagesschwankungen der Lithogenität vom 3. bis 9. postop. Tag 19
- B) Schwankungen des LI zwischen dem 3. und 9. postop. Tag in Abhängigkeit vom täglich ausgeschiedenen verbunden mit dem täglich sezernierten Gallenvolumen 20
- C) Schwankungen des LI bei ausgewähltem Patientenmaterial unter weitgehender Aufrechterhaltung des enterohepatischen Kreislaufes (EHC) 22
- D) Beobachtung des LI nach Gabe von Nahrung ... 26

E) Veränderungen des LI bei postoperativ im Heilungsverlauf auftretenden Komplikationen	29
--	----

IV. DISKUSSION

A) Welchen Einfluß hat der enterohepatische Kreislauf auf den Lithogenitätsindex?	34
B) Gibt es im Tagesverlauf bei Beobachtung mehrerer Tage hintereinander wiederkehrende Schwankungen des LI und gibt es Erklärungen dafür?	35
C) Welchen Einfluß nehmen postoperativ auftretende Komplikationen auf den LI?	38

V. ZUSAMMENFASSUNG	41
--------------------------	----

VI. LITERATUR

Schwankungen der Lithogenität der Galle in der postoperativen Periode bei Patienten nach Cholecystektomie

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

- A) Allgemeines zum Problem der Zusammensetzung der menschlichen Galle und, darauf aufbauend, der Diskussion über die Entstehungsursache von Cholesterin-Gallensteinen

Im letzten Jahrzehnt wurde der Zusammensetzung der menschlichen Galle, besonders im Hinblick auf die Rolle des Cholesterins, ein hohes wissenschaftliches Interesse entgegengebracht. Man wollte ergründen, wie es überhaupt zur Entstehung von Cholesterin-Gallensteinen kommen kann, - also die Frage nach der Lithogenese von Cholesterin-Gallensteinen wurde gestellt -, und welche Rolle dabei das Verhältnis von Cholesterin, Phospholipiden und Gallensalzen zueinander spielt.

Schon in den 50-iger Jahren machte sich vor allem Isaksson (11-13) verdient damit, die Gallenflüssigkeit in ihren Bestandteilen aufzuklären. Er beschäftigte sich zunächst mit den Lipiden, dann mit Lipiden und Gallensalzen und stellte bald einen Zusammenhang dieser beiden Bestandteile mit der Cholesterinlöslichkeit heraus. Er arbeitete dabei zunächst an in-vitro Modellen, um die maximale Löslichkeit von Cholesterin in Mixturen von Gallensalzen und Phospholipiden herauszufinden. - Hierbei traten allerdings Schwierigkeiten auf, insofern, als daß nur in 70-95 % der Fälle die in vitro erarbeitete maximale Löslichkeit von Cholesterin in Phospholipiden und Gallensalzen mit in vivo vorgefundenen Ergebnissen übereinstimmte (13).

Es ist so, daß das Cholesterin in der wässrigen Gallenflüssigkeit dadurch in Lösung gehalten wird, daß Gallensalze und Phospholipide das Cholesterin zu binden vermögen, weil

sie mit ihren hydrophoben Molekülanteilen eine hydrophile Phase aufbauen können (21). Es werden Mizellen gebildet.- Hierzu liegen in der Literatur Arbeiten von Small, Bourges und Dervichian vor (3, 27, 28, 29), die sich sehr eindringlich mit diesen biophysikalischen Problemen auseinandergesetzt haben, und die die Diskrepanzen zwischen Untersuchungen der Cholesterinlöslichkeit an in vitro und an in vivo Modellen erklären konnten.

Grundlage für neue, mannigfaltige Überlegungen der Wissenschaftler zu den Fragen, wann und warum das Cholesterin aus dem "Lösungsverbund" auskristallisiert und sich dann Cholesterin-Gallensteine bilden können, war die Arbeit von Admirand und Small (1), die 1968 ein dreieckiges Phasendiagramm definierten, auf dem für jedes der drei Anteile in der Galle eine Koordinate gewählt wurde, sodaß sie, entsprechend ihrem prozentualen Gehalt zueinander, als ein Punkt - darstellend die Lipidzusammensetzung - in der Zeichnung erschienen. Zusätzlich legten sie darauf die Linie der maximal möglichen Löslichkeit für Cholesterin fest.

Metzger und Mitarbeiter (16) prägten 1972 noch den Begriff des Lithogenitätsindex (abgekürzt: LI), der zu verstehen ist als das Verhältnis der aktuellen zur maximal möglichen Löslichkeit von Cholesterin, wobei ein LI über 1 eine lithogene Galle mit übersättigtem Cholesteringehalt bedeutet, ein LI unter 1 eine Galle mit in micellarer Lösung vorliegendem Cholesteringehalt.

Admirand und Small (1) fanden in ihrem Untersuchungsgut heraus, daß alle Personen mit Cholesterin-Gallensteinen eine mit Cholesterin übersättigte und daher lithogene Galle besaßen, wobei das Cholesterin im Dreieck-Phasendiagramm außerhalb der Linie der maximalen cholesterinen Löslichkeit gefunden wurde, während Nicht-Gallensteinträger einen Cholesteringehalt hatten, der unter dieser Linie lag. Andere Beschreiber (10, 15, 20) revidierten später

diese klare Aussage, denn unter anderen Bevölkerungsschichten fanden sie auch Gallensteinträger mit einer nicht lithogenen Galle (LI unter 1) sowie - häufig auch bei Gesunden - eine lithogene Galle (LI über 1).

Nun stellt sich die Frage, die schon von vielen Autoren aufgeworfen worden ist (8,17,20,22,24,25,30,31,36,37), an welchen Ursachen es liegt, daß die Galle lithogen wird, welcher Mechanismus defekt ist, wenn Cholesterin in der Gallenflüssigkeit ausfällt.

Einige Autoren (30,31) beschrieben Beobachtungen, wonach der primäre Defekt direkt an der Leberzellmembran zu suchen sei, also etwa ein Enzymdefekt in der Leber vorliege. In der Tat wurde die Lebergalle immer lithogener als die Blasengalle gefunden (17,25,30). Small und Mitarbeiter (30) erwähnten, daß das in der Leberzelle gebildete Cholesterin normalerweise zu gleichen Teilen in die Galle und als Lipoprotein in den Blutkreislauf sezerniert werde. Sie stellten die Hypothese auf, daß bei ihrem Untersuchungsmaterial, den Indianern aus den Südstaaten der USA, bei denen Cholesterin-Gallensteine signifikant häufiger auftreten als bei anderen Bevölkerungsschichten, dafür aber eine geringere Neigung zur Arteriosklerose besteht, dieses Gleichgewicht - genetisch bedingt - gestört sei, und die Cholesterinsekretion daher vermehrt in die Galle statffinde.

Eine dieser Hypothese ähnliche, aber nicht genetisch sondern medikamentös bedingte Umverteilung des Cholesterins durch die Leberzelle wurde von Thistle und Schoenfield (32) mit Clofibrat erreicht: es sank das Serumcholesterin, aber es stieg der Anteil des Cholesterins in der Galle.

Einen letzten, sehr eindrücklichen Beweisgrund für eben die These des Vorliegens eines Leberenzymdefektes bei Chol.-Gallensteinträgern konnten Nicolau und Mitarbeiter (18) beisteuern. Sie fanden bei solchen Patienten die Aktivität des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese -

der Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase - in der Leber erhöht. - Wie Danzinger und Mitarbeiter (4) erstmals beschrieben, ist mit Chenodesoxycholsäure die Übersättigung der Galle mit Cholesterin zu beseitigen; Nicolau und Mitarbeiter (18) sahen nun, daß gerade das Enzym Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase in seiner Aktivität unter Gabe von Chenodesoxycholsäure gehemmt wird.

Tanimura und Mitarbeiter (31) stellten eine enge Beziehung zwischen einer Störung im Metabolismus der essentiellen Fettsäuren und der Entstehung von Cholesterin-Gallensteinen heraus. So sei durch Statistiken belegbar, daß die Zunahme des Anteils der Gallensteinträger in Japan gut korreliere mit einer verstärkten Hinwendung zu westlicher, fettreicherer Nahrung. In gleicher Weise könnte - ihrer Meinung nach - die hohe Rate von Gallensteinen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Pankreatitis mit einem bei diesen Krankheiten gestörten Metabolismus der essentiellen Fettsäuren in Verbindung gebracht werden.

Einen weiteren Faktor stellt die Adipositas dar, bei der ebenfalls Gallensteinleiden gehäuft sind (8). Sarles und Mitarbeiter (22) beobachteten, daß in Zeiten von Unterernährung Gallensteinleiden in der Bevölkerung seltener sind. In der gleichen Arbeit stellten sie einen Einfluß hochkalorischer Kost heraus. Hochkalorische Kost mit 15 % Proteinanteil hatte einen lithogenen Effekt. Verabreichte man nämlich Versuchspersonen über Tage hinaus hochkalorische Kost mit 15 % Proteinanteil, so fand man - gleich zu welchen Tageszeiten gemessen - eine signifikant höher lithogene Galle als bei den Personen, denen eine niederkalorische Kost gegeben worden war.

Eine wichtige Rolle scheint auch der enterohepatische Kreislauf (abgekürzt: EHC von "enterohepatic circulation") zu spielen (5,8,19,23,25,30,34). Jede Unterbrechung des EHC mit Verlust von Gallenflüssigkeit durch Abgang in den Darm, z.B. nach Ileum-Resektionen oder nach Cholecystektomie und

Ableiten von Galle durch einen T-Drain, macht die Galle lithogen (8).

Weiter wurde eine lineare Abhängigkeit des Gallenflusses von der Gallensalz-Sekretion festgestellt (5) - man stellt sich hier einen osmotisch wirksamen Gradienten vor -, und auch die Phospholipid- und Gallensalz- sowie Cholesterin- und Gallensalz-Sekretion sollen sich direkt proportional zueinander verhalten (23). Wurden mehr Gallensalze sezerniert, so stieg auch linear die Cholesterin-Sekretion aus der Leberzelle an. Erst unter einer Gallensalzsekretion von $5 \mu \text{ mol/min.}$, im Experiment, das eine kontinuierliche Unterbrechung des EHC erlaubte, bestand keine Linearität mehr. Die Gallenflüssigkeit war mit Cholesterin übersättigt.

Damit kann man annehmen, daß nicht nur ein erhöhtes Cholesterin, sondern auch ein erniedrigter Gallensalz-Pool die Bildung von Cholesterin-Gallensteinen begünstigt (6,8,19,23,25,26,36).

Vlahcevic und Mitarbeiter (36) fanden als Erste bei Gallensteinpatienten einen verminderten Gallensalz-Pool im enterohepatischen Kreislauf vor, was später bestätigt wurde (6,25). Neben dem Weniger an Gallensalzen mußte hier auch der Phospholipidanteil vermindert sein, denn die Gallensalze allein stimulieren die Phospholipid-Sekretion in der Leber, wie Nilsson und Schersten (19) nachwiesen.

Wie ließe sich das Zustandekommen eines verminderten Gallensalz-Pools im enterohepatischen Kreislauf (EHC) erklären? Shaffer und Mitarb. sowie Grundy und Mitarb. (8,25) sprechen von der Möglichkeit einer fehlerhaften Regulation im EHC, eines Defektes an einem neg. feedback-Kontrollmechanismus, der überaktiv eine Neu-Sekretion von Gallensalzen aus der Leber verhindert. Das Kontrollorgan könnte dann die Gallenblase selbst gewesen sein, denn nach Cholecystektomie normalisierte sich die Gallezusammensetzung immer wieder.

Simmonds und Mitarbeiter (26) fanden drei Monate postoperativ keine lithogene Galle mehr bei Patienten, deren Galle praeoperativ sehr wohl lithogen gewesen ist. Sie diskutieren

als Grund dafür die postoperativ schnellere Zirkulation der Gallensalze im EHC ohne Möglichkeit der Ablagerung in der Gallenblase und Sequestrierung daselbst.

Erst ab 1972 wurden dann Untersuchungen gemacht, die be-
weisen sollten, daß die Zusammensetzung der Galle auch
tageszeitlichen Schwankungen unterworfen ist (9,17,20,
24,25,37).

Heller und Bouchier (9) konnten bei ihren Untersuchun-
gen an Hand des Phasendiagramms nach Admirand und Small
Cholesterin-Gallensteinpatienten nicht von Nicht-Stein-
trägern unterscheiden und nahmen an, daß am Tage bei al-
len Patienten die micellare Löslichkeit des Cholesterins
wechselt, das Cholesterin sich einmal in einem stabilen,
das andere Mal in einem instabilen Zustand befinde.

Erstmals untersuchten Shaffer und Mitarbeiter (25) 1972
den Einfluß von Mahlzeiten auf die Gallenzusammenset-
zung. Sie fanden heraus, daß Fastengalle signifikant
mehr Cholesterin enthielt als postprandiale Galle,
gleichwohl - an cholecystektomierten Patienten unter-
sucht - das Cholesterin in beiden Fällen micellar ge-
löst vorkam.

Metzger und Mitarbeiter (17) sahen in einer Untersuchung
an nichtoperierten Gallensteinträgern und Gesunden in
der Fastengalle keine Korrelation mehr zwischen der Gal-
lensalz- und der Cholesterin-Sekretion. Das Verhältnis
Cholesterin/Gallensalzen war deutlich zugunsten des Cho-
lesterins verschoben, wobei das Cholesterin jetzt unab-
hängig von den Gallensalzen sezerniert werden mußte. Es
hielt sich nicht mehr in micellarer Lösung. Nach Zuset-
zen einer Nahrungsinfusion über mehrere Stunden sank der
Lithogenitätsindex unter 1, nach deren Absetzen stieg er
allmählich wieder über 1 an.

Wagner und Mitarbeiter (37) fanden bei ihrer Untersu-
chung an cholecystektomierten Patienten heraus, daß nach
jeder Testmahlzeit ein Anstieg sowohl des Gallenflusses

als auch der Gallensalz-, der Phospholipid- und der Cholesterin-Sekretion eintrat, der bis zu drei Stunden nach dem Essen anhielt. Sie stellten fest, daß der Gallensalz-Pool im EHC nach Mahlzeiten schneller zirkulierte und zwar im Mittel um 2,04-mal schneller in diesen drei Stunden nach dem Essen.

Northfield und Hofmann (20) fanden an Nichtoperierten eine zeitlich gesehen nachts gegenüber tags etwa doppelt so lange Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin. Sie erklären dies damit, daß physiologischerweise der EHC nachts unterbrochen sei, und durch eine Sequestrierung der Gallensalze in der Gallenblase dann eine lithogene Galle zustande käme.

Schersten und Mitarbeiter (24) zogen aus der Tatsache, nachdem sie auch an operierten Patienten ohne Gallenblase Tagesschwankungen in der Gallenzusammensetzung gefunden hatten, den Schluß, daß die Gallenblase als Regulierungs- und Kontrollorgan nicht allein Einfluß auf die Gallensalz- und Cholesterin-Sekretion und damit letzten Endes auf die Lithogenität der Galle habe. - Im Übrigen konnte man an sieben von zehn Personen den vorher beschriebenen circadianen Rhythmus der Gallenzusammensetzung mit einem Lithogenitätsindex (LI) über 1 nachts und unter 1 am Tage bestätigen, drei Patienten zeigten jedoch völlig andere Muster, wobei bei einem Patienten der Rhythmus sogar ungeklärterweise vollkommen umgekehrt lag mit einem LI über 1 am Tage mit Gipfelpunkt um 16 Uhr und einem LI unter 1 während der Nacht.

B) Problemstellung

An Hand von längeren Untersuchungsreihen als bisher in der Literatur beschrieben beginnend am 3. postoperativen Tag, dem Tag der ersten Aufnahme fester Nahrung, bis hin zum 9. postoperativen Tag - kurz vor Entfernung des T-Drain - soll die Zusammensetzung der menschlichen Galle, beobachtet mit Hilfe des Lithogenitätsindex (LI), im Verlauf bei cholecystektomierten Patienten verfolgt werden. Dabei werden an jedem Tag die gleichen festgesetzten Entnahmezeiten für die Gallenproben beachtet. Auf folgende Punkte richtet sich besonderes Interesse:

- 1) Welchen Einfluß hat der enterohepatische Kreislauf (EHC) auf den Lithogenitätsindex (LI) ?
- 2) Gibt es im Tagesverlauf bei Beobachtung mehrerer Tage hintereinander wiederkehrende Schwankungen des LI und gibt es Erklärungen dafür?
- 3) Welchen Einfluß nehmen postoperativ auftretende Komplikationen auf den LI?

II. MATERIAL UND METHODIK

A) Das Patientengut

Das Patientengut der Untersuchung umfaßte insgesamt 20 Personen, 12 weibliche und 8 männliche, die in der Zeit von Oktober 1972 bis Juni 1973 in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg operiert worden waren. Wie die Aufstellung in Tabelle 1 zeigt, war das Alter der Patienten breit gestreut zwischen 21 und 82 Jahren.

Pat.	Alter	Geschl.	% des Über- Gew.	praeop. Bili.	Serum-Werte GOT	GPT	AP	
1)	J.G.	74	männl.	33	0,7	13	7	80
+ 2)	K.K.	47	weibl.	18	1,9	39	62	124
3)	E.M.	71	"	3	0,6	10	12	46
+ 4)	H.Sch.	21	"	15	0,7	9	8	60
+ 5)	Ch.M.	28	"	9	1,0	10	4	150
6)	T.T.	73	"	41	0,5	10	6	100
7)	M.K.	62	"	-	6,4	30	28	320
8)	M.Sch.	82	"	39	1,6	29	20	290
9)	W.B.	54	männl.	27	0,9	8	8	110
10)	M.B.	80	"	7	3,9	36	30	290
11)	M.Kl.	37	weibl.	7	1,4	6	3	40
12)	H.A.	63	"	27	1,4	17	9	90
13)	E.B.	21	"	17	0,5	7	5	60
+ 14)	H.H.	59	männl.	-	3,3	22	28	500
15)	A.R.	63	weibl.	7	1,0	19	9	1360
16)	H.St.	67	"	-	1,7	27	34	960
17)	A.H.	70	männl.	14	28,0	21	8	545
18)	J.St.	68	"	13	3,6	38	43	195
19)	J.K.	73	"	24	0,6	18	8	280
20)	P.B.	82	"	-	3,5	20	10	150

+ Patienten mit postoperativen Komplikationen

Das Übergewicht ist berechnet aus dem der jeweiligen Körpergröße entsprechenden Idealgewicht in %. (= dem Gewicht der höchsten Lebenserwartung nach Geigy J.R.: Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy, 7. Auflage, Pharma. Basel, S.761)

Fast alle Patienten hatten als Vorerkrankung, die dann zur Operation führte, eine Cholelithiasis oder eine Cholelithiasis; 10 von ihnen zeigten praeoperativ einen Ikterus mit Anstieg des Bilirubins, vorzugsweise des direkten Bilirubins. Gleichzeitig war bei diesen 10 auch ein Anstieg der AP und der Transaminasen GOT und GPT (bis auf durchschnittliche Werte von 30 μ u/ml) praeoperativ zu verzeichnen gewesen.

Bei vier Patienten (Nr.3, Nr.8, Nr.10, Nr.20) war als weitere Vorerkrankung ein manifester Diabetes mellitus bekannt.

Postoperativ ging es den meisten Patienten gut. Drei Patienten bekamen im postoperativen Verlauf an einigen Tagen Fieber (Nr.2, Nr.5, Nr.14), mit bis zu septischen Temperaturen, wovon eine Patientin (Nr.5) eine Pneumonie, eine zweite (Nr.14) einen massiven Harnwegsinfekt durchmachte. Bei der Dritten (Nr.2) bestand eine Cholangitis mit häufigem Erbrechen. Unter Antibiotikaschutz konnten die Infektionen aber gut beherrscht werden.

Bei einer weiteren Patientin (Nr.4) wurde am 9. und 10. postoperativen Tag bei Laboruntersuchungen eine starke Erhöhung der Transaminasen GOT (42 bzw. 30 mE) und GPT (122 bzw. 92 mE) sowie der AP (130 bzw. 182 mE) festgestellt. - Auf diese postoperativ aufgetretenen Komplikationen werden wir später im Verlauf der Untersuchung noch ausführlich zu sprechen kommen.

Was die Nahrungszufuhr angeht, so erhielten die Patienten ab 3. postoperativem Tag die klinikübliche Gallenschonkost mit 20 % Fettanteil, 15 % Protein und 65 % Kohlenhydraten, die sie gut vertrugen.

An Medikamenten wurden den Patienten im postoperativen Verlauf außer Antibiotika hauptsächlich noch Analgetika, Spasmolytika, Tranquilizer, appetitanregende Mittel und Laxantien verordnet. Bei einigen Wenigen wurden auch Aldosteronantagonisten, Glykoside oder bei Diabetikern Insulin und Antidiabetica eingesetzt.

B) Die Entnahme der Gallenflüssigkeit und Bestimmung der ausgeschiedenen Gallenvolumina

Die Gallenproben wurden vom 3. postop. Tag bis gewöhnlich zum 9. postop. Tag gesammelt. An jedem Tag wurden vier Proben aus einem 20-40 cm unterhalb der Körperhöhe befestigten T-Drain entnommen, jeweils um 7, 11, 16 und 21 Uhr. Bei fünf Patienten erfolgte am 8. und 9. postop. Tag auch mittags um 12³⁰ und 13³⁰ Uhr, also nach Einnahme der Mittagsmahlzeit, jeweils eine Probenentnahme. Gesammelt wurden die Gallenvolumina in einem Zeitraum von 5 Minuten, nachdem zunächst der Gallenfluss von 1-mal 5 Minuten verworfen worden war.

Anschließend wurde jede Gallenprobe - aufgefangen in einem Reagenzglas - sorgfältig beschriftet und dann bis zur Analyse eingefroren.

Wichtig ist es zu erwähnen, daß die Galle bis zum 5. postop. Tag am Patientenbett normalerweise ganz in einen Auffangbeutel abgelassen wurde, was einer totalen Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes (EHC) gleichkam. Erst ab dem 5. postop. Tag wurde im Mittel durch Hochhängen des Auffangbeutels der Gallenfluß gedrosselt und damit eine allmähliche Restitution des EHC erreicht. Die Volumina der über jeweils 24 Stunden in den Auffangbeutel ausgeschiedenen Galle wurden gemessen und notiert.

Zusätzlich berechnet wurden die fiktiven Gallenvolumina, welche in je 24 Stunden von der Leber sezerniert wurden. Diese Bestimmung konnte hier nur geschätzte Werte ergeben, weil die 4-mal/Tag in 5 Minuten aufgefangenen Gallenvolumina als Rechengrundlage zur Hochrechnung auf die 24-Stunden-Ausscheidung verwandt wurden.

C) Die Bestimmung des Cholesterins, der Phospholipide und der Gallensalze aus der Gallenflüssigkeit

Die tiefgefrorene Galle wurde langsam aufgetaut und vor der Weiterbehandlung gut aufgeschüttelt.

Die nun folgenden Untersuchungsgänge wurden jeweils in Form von Doppelbestimmungen durchgeführt.

1.) Die Bestimmung des Cholesterins in der Gallenflüssigkeit

0,1 ml der Gallenflüssigkeit wurde zu 20 ml einer Mischung von Heptan und Äther (1:1) gegeben. Zu dieser Mischung kamen noch 10 ml einer 50 %igen Äthanollösung hinzu. Es ergaben sich zwei Flüssigkeitsschichten, wobei die obere Schicht das zu bestimmende Cholesterin enthielt, die untere Schicht die Gallensalze. Im Scheidetrichter wurde die obere Schicht von der unteren getrennt und die obere Flüssigkeitsschicht mit dem Cholesterin nun im Trockenschrank bei 110°C ca. 2 1/2 Stunden lang getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand in 2 ml 100 %igem Eisessig aufgelöst.

Die Bestimmung des Cholesterins der Galle erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von Zlatkis und Mitarbeitern (38). Von der hergestellten Lösung mit 2 ml Eisessig wurde

eine Probe von 0,1 ml in ein Reagenzglas abpipettiert und aus einer 10 ml-Bürette auf 3 ml-Volumen mit 100 %igem Eisessig aufgefüllt. 2 ml eines Farbreagenzes (Herstellung s.unten ¹⁾) wurden vorsichtig so an der Glaswand herab hinzupipettiert, daß sich das Reagenz, da schwerer, am Boden absetzte und sich somit zwei Schichten bildeten. Anschließend wurde das Reagenzglas geschüttelt, die beiden Proben mischten sich und die entstehende Wärme verteilte sich gleichmäßig.

Nach etwa einer Minute entstand eine braun bis dunkelrot gefärbte Lösung, deren Lichtabsorption dann bei Erreichen von Zimmertemperatur im Spektralphotometer nach Zeiss bei 560 nm Wellenlänge in einer 1 cm-Küvette abgelesen wurde.

Zur photometrischen Messung wurde ein Leerwert verwandt (3 ml Eisessig + 2 ml Farbreagenz) sowie ein Standardwert (Herstellung s.unten ²⁾).

Mit Hilfe der Gleichung

$$\frac{\Delta E \text{ Probe} \times \text{Verdünnungsfaktor}}{\Delta E \text{ Standard}} \times \text{Konz.d.Standards}$$

erhielt man den Wert für die Konzentration des Cholesterins in der Galle, welcher dann noch in die molare Konzentration des Cholesterins in $\mu\text{mol/ml}$ umgerechnet wurde.
(1 Mol Cholesterin = 386 g)

Herstellung des Farbreagenzes ¹⁾: Auflösen von 10 g 3-wertigen Eisenchlorids in 100 ml Eisessig (100 %ig); Versetzen von 5 ml dieser Lösung mit 500 ml konzentrierter H_2SO_4 ; Aufbewahrung in einer Vorratsflasche; über Wochen haltbar.

Herstellung des Standards ²⁾: 0,1 ml einer 1 mg/ml-Lösung reinen Cholesterins in Eisessig werden abpipettiert und auf 3 ml mit Eisessig (100 %ig) aufgefüllt; 2 ml Farbreagenz werden hinzugefügt.

2.) Die Bestimmung der Phospholipide in der Gallenflüssigkeit

Parallel zur Cholesterin- wurde die Phospholipidbestimmung durchgeführt und zwar etwas abgewandelt nach der Arbeit von Bartlett und Mitarbeitern (2):

0,1 ml der Gallenflüssigkeit wurden zunächst im Verhältnis 1:5 mit Aqua bidest verdünnt und dann mit 10 ml Folch'scher Lösung (Chloroform/Methanol 2:1) versetzt. Dieses wurde filtriert und im heißen Wasserbad im Erlenmeyer-Kolben innerhalb von etwa 20 Minuten verdampft. Der Rückstand wurde in 1 ml Aqua bidest aufgelöst und dann im Reagenzglas mit 0,2 ml 10 N H_2SO_4 versetzt. (Bartlett gibt in seiner Arbeit 0,5 ml 10 N H_2SO_4 an, was aber - durch ungezählte Probenuntersuchungen nachgewiesen - immer wieder zu ganz falschen Ergebnissen führte).

Das Röhrchen wurde nun zunächst drei Stunden lang bei $150-160^\circ\text{C}$ im Sandbad erhitzt und anschließend nach Zugabe von 2 Tropfen 30 %igem H_2O_2 nochmals bei der gleichen Temperatur für 1 1/2 Stunden im Sandbad belassen. Danach wurden 4,0 ml einer 0,2 %igen Ammonium-Molybdat-Lösung hinzugegeben (oder 4,4 ml H_2O + 0,2 ml 5 %iger Ammonium-Molybdat-Lösung). Hinzu kamen weiterhin 0,2 ml des Farbreagenzes nach Fiske und Subbarow (7) (Herstellung s.unten).

Herstellung des Farbreagenzes nach Fiske und Subbarow (7)
0,5 g gereinigter 1/Amino-2/Naphthol-IV-Sulfonsäure werden durch Umrühren zu 200 ml einer 15 %igen Natriumbisulfit-Lösung hinzugegeben und das Ganze noch mit 1 g wasserfreiem Natriumsulfit versetzt. Die Lösung wird durch einen Papierfilter gegeben und ist in einer dunklen Flasche aufbewahrt im Kühlschrank 2 Wochen lang haltbar (Reagenzien bezogen v.Fa.E.Merck, Darmstadt)

Dieses Gemisch wurde 7 Minuten lang im kochenden Wasserbad erhitzt, wobei das Röhrchen mit Parafilm-Folie verschlossen war. - Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur konnte die Lichtabsorption der nun blau gefärbten Lösung im Zeiss-Spektralphotometer bei 830 nm Wellenlänge gemessen werden.

Zur photometrischen Messung wurde ein Leerwert verwandt (0,2 ml 10 N H_2SO_4 + 1 ml Aqua bidest), der wie der Standardwert (Herstellung s.unten) den gesamten Reaktionsablauf ab der Erhitzung im Sandbad mitmachte.

Mit Hilfe der Gleichung

$$\frac{0,2276 \times \Delta E \text{ Probe} \times \text{Verdünnungsf.}}{\Delta E \text{ Standard}} \times \text{Konz.d.Standards}$$

erhielt man den Wert der Konzentration des Phosphors in der Galle, welcher dann noch in die molare Konzentration des Phosphatids in $\mu\text{mol/ml}$ umgerechnet wurde.

0,2276 = Anteil des P in KH_2PO_4 , wenn $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 1$;

1 Mol P = 30,9738 g, 1 Mol $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 136,09 \text{ g}$

Herstellung des Standards: Es wurde ein Phosphor-Standard gesucht und dazu KH_2PO_4 nach vorheriger gründlicher Trocknung(im Heischrank bei 110°C über 4 Stunden) in der Konzentration von 0,05 mg/ml = 5 mg% in Lösung gebracht. Der Tagesstandard betrug 1 ml dieser Lösung mit aqua bidest auf 20 ml aufgefüllt. 1 ml dieser Verdünnungsstufe wurde zusammen mit 0,2 ml 10 N H_2SO_4 im Sandbad erhitzt.

3.) Die Bestimmung der Gallensalze in der Gallenflüssigkeit

Die Gallensalze wurden im enzymatischen Test nach Iwata und Yamasaki (8), sowie in Anlehnung an die Methode von Turnberg und Anthony-Mote (36) bestimmt.

Für die Bestimmung mußten zunächst folgende Lösungen hergestellt werden:

- I) Glycin-Puffer: 7,5 g Glycin, 0,87 g Hydrazinsulfat, 0,2 g EDTA in Wasser lösen; mit 2,5 N NaOH pH = 9,5 einstellen und ad 100 ml mit Wasser auffüllen (Reagenzien bezogen v.Fa.E.Merck, Darmstadt)
- II) 3- α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase als Enzympräparat in der Menge von 2 mg in 1 ml Puffer (I) lösen. (bezogen v.Fa.Sigma, USA)
- III) NAD als Coenzym in der Menge von 40 mg in 1 ml Aqua bidest lösen (bezogen v.Fa.Boehringer, Mannheim).

In eine Küvette (Schichtdicke: 1 cm) wurden nacheinander pipettiert:

20 μ l der 1:10 verdünnten Gallenflüssigkeit nach vorherigem Auftauen und gründlichem Aufschütteln der Galle, 600 μ l des Puffers (I) und 10 μ l der NAD-Lösung (III). Bei Zimmertemperatur wurde dann die Lichtabsorption im Photometer bei 340 nm gemessen und auf einem Schreiber als Zeitpunkt 1 (E_1) registriert. Anschließend wurden 10 μ l der Enzym-Lösung (II) mit Hilfe einer Mikropipette inkubiert und nach einem Reaktionsablauf von ca. 30-45 min bei Reaktionsstillstand der neue Extinktionswert als Zeitpunkt 2 (E_2) notiert. Der Zeitpunkt 3 (E_3) notierte die Extinktion nach weiterer Zugabe von 10 μ l Enzym-Lösung.

Damit war $E_2 - E_1 = \Delta E_1$ und $E_3 - E_2 = \Delta E_2$.

Die errechnete Gleichung $(\Delta E_1 - \Delta E_2) \times 0,7$ (0,7 als Faktor) ergab schließlich die molare Konzentration der Gallensalze in μ mol/ml.

D) Die Berechnung des Lithogenitätsindex (LI)

Nach Kenntnis der molaren Konzentrationen der drei Gallenbestandteile Cholesterin, Phospholipide und Gallensalze wurde deren prozentualer Anteil untereinander errechnet.

Nach dem von Admirand und Small angegebenen Schema (1) wurden diese dann für jeden Patienten einzeln in ein dreieckiges Koordinatensystem eingezeichnet, bei der eine Linie der maximalen Löslichkeit des Cholesterins definiert wurde (s.auch Einleitung).

Schließlich wurde in Anlehnung an Metzger und Mitarbeiter (17) der LI bestimmt aus dem Verhältnis der aktuellen Löslichkeit und der maximal möglichen Löslichkeit für Cholesterin, indem man aus dem graphischen Bild des Phasendiagramms die Werte ablas und ins Verhältnis setzte. Ein LI über 1 bedeutet eine lithogene Galle mit übersättigtem Cholesteringehalt, ein LI unter 1 eine Galle mit gesättigtem und in micellarer Lösung vorliegendem Cholesteringehalt.

Die Berechnung von Mittelwerten des LI unter Erfassung aller Patienten (mit Ausnahme derer mit postoperativen Komplikationen) für alle Tage nebst allen vier Tagesabschnitten wurde vom Computer des Instituts für Medizinische Statistik, Marburg/Lahn, erstellt. Er bediente sich des folgenden Rechenansatzes nach Thomas und Hofmann (33) zur rechnerischen Erfassung des LI ohne Zuhilfenahme der Graphik:⁺

$$x = \frac{\text{Phospholipide } (\mu\text{mol/ml})}{\text{Gallensalze } (\mu\text{mol/ml}) + \text{Phospholipide } (\mu\text{mol/ml})}$$

$$y = 4,86 + 39,3x = 74,4x^2 + 0,88x^3$$

$$\text{LI} = \frac{\% \text{ Cholesterin}}{y}$$

⁺ Für die statistischen Berechnungen danken wir Herrn Dr.W.Tücke vom Institut für Mediz.Statistik und Dokumentation an der Philipps-Universität Marburg.

III. ERGEBNISSE

A) Tagesschwankungen der Lithogenität vom 3. bis 9. postop. Tag

Die vom Computer erstellten Mittelwerte des LI nebst 1. Standardabweichung unter Erfassung all der Patienten, die postoperativ ohne Komplikationen waren, zeigt Fig.1. Sie beginnt mit den 4 Tageswerten des LI vom 3. postop. Tag und endet mit den 4 Werten des LI vom 9. postop. Tag. Insgesamt sind bis zum 9. postop. Tag $7 \times 4 = 28$ Werte aufgetragen worden, wobei ein Tag-Nacht-Übergang auf den nächsten Tag als gepunktete Linie dargestellt wurde.

Die unterschiedliche Zahl von n (zwischen 16 und 9) der in die Mittelwertberechnung eingegangenen Patientenzahl erklärt sich daraus, daß von manchen Patienten nicht alle Werte vorhanden waren, da die Gallenproben nicht vollständig vorlagen oder volumenmäßig für die Untersuchung nicht ausreichten.

Es zeigt sich ein stark schwankender Verlauf des LI ohne jede vergleichbare Reproduzierbarkeit. - Allerdings ist im Gesamtverlauf eine vom 5. postop. Tag an abnehmende Lithogenität zu erkennen, von dem Tag also an mit erstmals wieder weitgehend intaktem enterohepatischen Kreislauf.

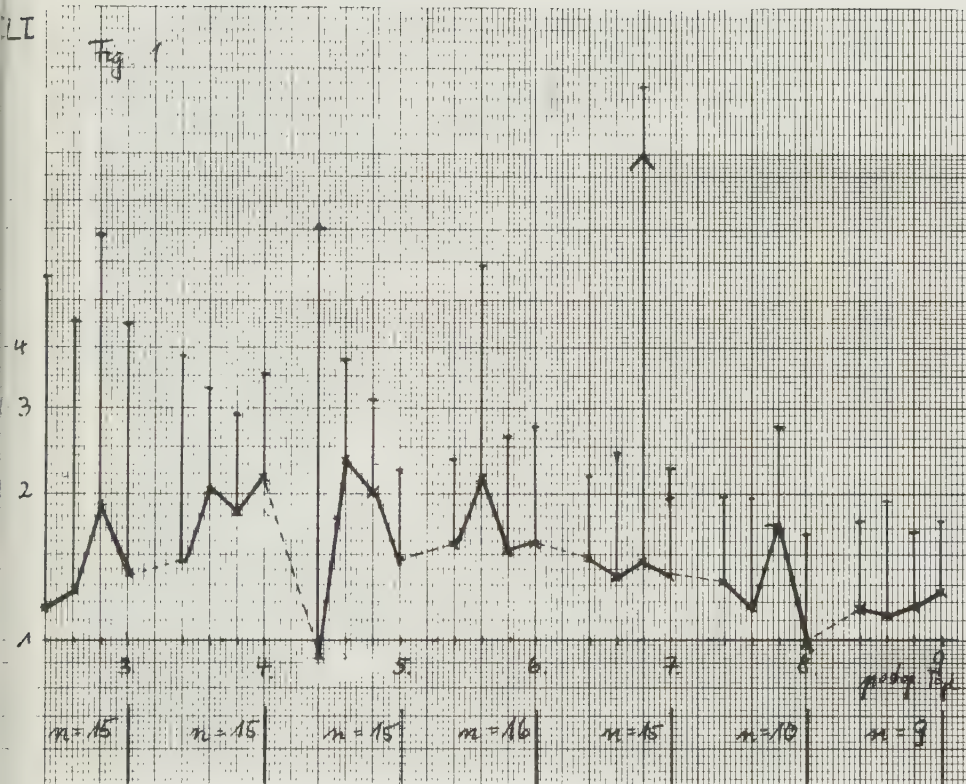


Fig. 1 : Der LI in Abhängigkeit von der Uhrzeit an sieben aufeinanderfolgenden Tagen nebst 1.Standardabweichung (1. SD) aufgetragen im halblogarithmischen Maßstab

B) Schwankungen des LI zwischen dem 3. und 9. postop.

Tag in Abhängigkeit vom täglich ausgeschiedenen verbunden mit dem täglich sezernierten Gallenvolumen

In Fig. 2 ist graphisch dargestellt, welches Gallenvolumen mittelwertig täglich ausgeschieden, das heißt durch den T-Drain nach außen abgeleitet worden ist.

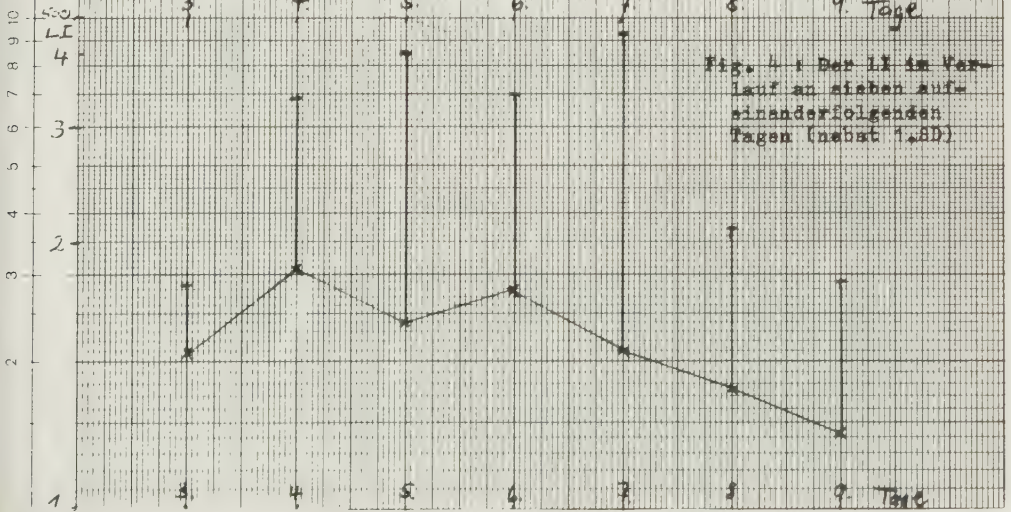
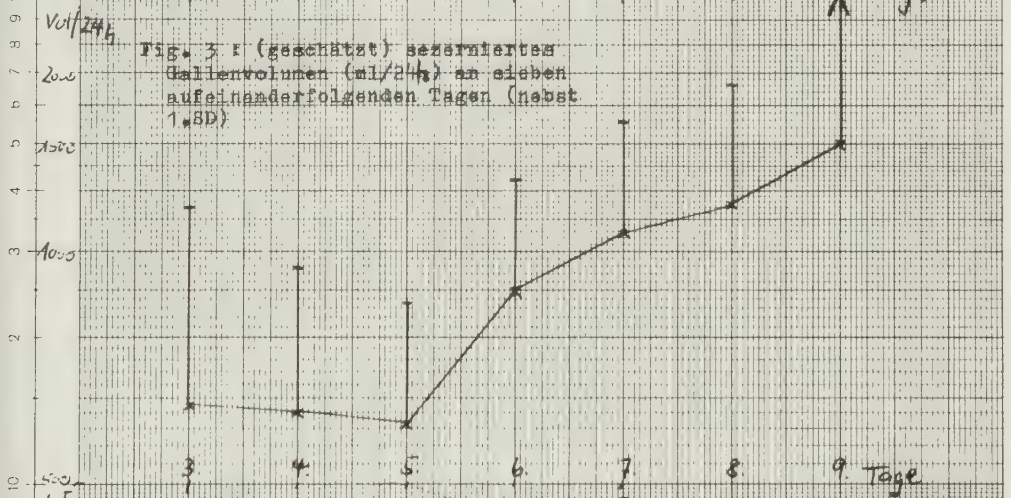
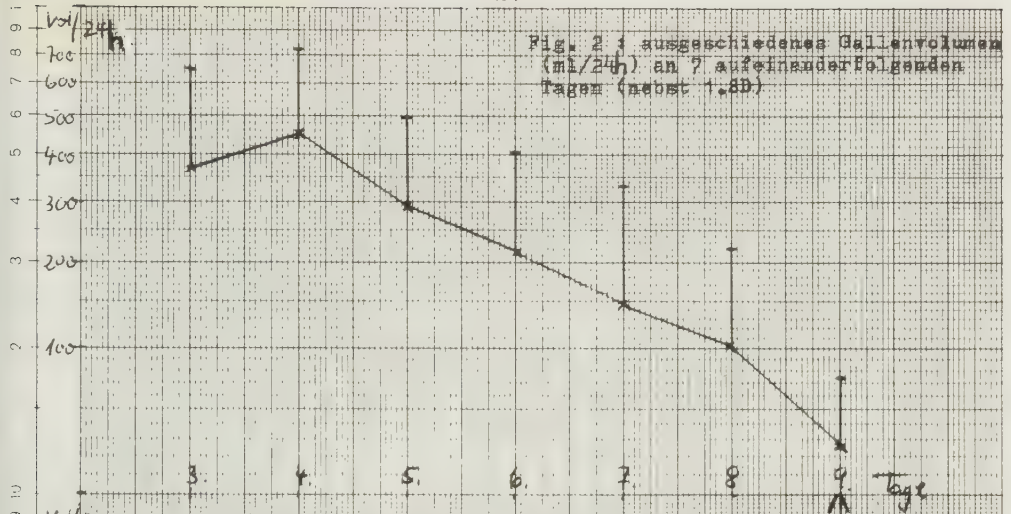
Umgekehrt zeigt Fig. 3, wieviel Galle täglich sezerniert wird, errechnet aus dem bei jeder Probenentnahme erfaßten Gallenvolumen in ml/min.

Fig. 4 zeigt nun hierzu den LI berechnet, wobei jetzt, um eine Verbindung ziehen zu können, entsprechend Fig. 2 und 3 nur noch mittelwertig ein Tageswert (aus vier Werten um 7, 11, 16 und 21 Uhr) aufgetragen worden ist.

Die Graphiken können so wie Fig. 1 ebenfalls nur als orientierend angesehen werden, da auch hier auf für jeden Tag unterschiedliche Patientenzahlen zurückgegriffen werden mußte und schon die erste Standardabweichung überall sehr hohe Werte aufzeigt. Es ergeben sich von daher auch keinerlei statistische Signifikanzen.

Immerhin ist aus Fig. 2 abzulesen, daß ab 4. postop. Tag die Gallenausscheidung über den T-Drain stetig abnimmt, der EHC wird immer weniger unterbrochen.

Folgerichtig kommt es, in Fig. 3 ab 5. postop. Tag zu sehen, zu einen Anstieg des pro Tag (geschätzt) sezernierten Gallenvolumens. In Fig. 4 ist das Kleinerwerden des LI im postoperativen Verlauf nach anfänglichen Schwankungen ab 6. postop. Tag deutlich zu erkennen. Allerdings liegt auch am 9. postop. Tag der LI immer noch über 1.



C) Schwankungen des LI bei ausgewähltem Patientenmaterial unter weitgehender Aufrechterhaltung des enterohepatischen Kreislaufes (EHC)

Es war nun das nächste Ziel, Untersuchungen des LI möglichst unbeeinflusst von den Einwirkungen des EHC auf den LI durchzuführen.

Dazu mußte vorher ein strenges Auswahlverfahren des Patientengutes vorgenommen werden. Es wurden schließlich nur solche Patienten herausgenommen, deren (tatsächlich) nach außen ausgeschiedenes Gallevolumen an einem postop. Tag nur noch 10 % und weniger des (geschätzt) sezernierten Gallevolumens war. Zur optimalen Sicherung von Ergebnissen wurde letztendlich noch ein Sicherheitstag eingebaut, bei dem sich diese 10 %-Regel zwar auch schon erfüllte, aber die Werte des LI trotzdem noch nicht in die Untersuchung mit aufgenommen wurden.

Das Resultat war, daß von den vorliegenden Ergebnissen aller 20 Patienten nur noch diejenigen von 6 Patienten diese strengen Kriterien erfüllen konnten und in die nachfolgende Untersuchung mit eingehen konnten. - Darüberhinaus konnte hier jeweils nur der 7. und 8. bzw. 8. und 9. postop. Tag mit wohl jetzt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit intaktem EHC berücksichtigt werden.

Fig. 5 zeigt das dreieckige Phasendiagramm nach Admirand und Small (1), in welchem die drei Gallenbestandteile im prozentualen Verhältnis zueinander aufgetragen sind und aus welchem dann für jeden Patienten einzeln die LI-Werte heraus abgelesen wurden.

Dabei wurden für jeden der aufgeführten 6 Patienten ein gesondertes Symbol gewählt.

Mittelwertig ergeben sich aus diesem ausgewählten Patientengut folgende in Tabelle 2 (s.S.24) erfaßten Ergebnisse über Berechnungen des prozentualen Anteils der Gallensalze, des Cholesterins und der Phospholipide sowie daraus resultierend des Lithogenitäts-Index (LI):

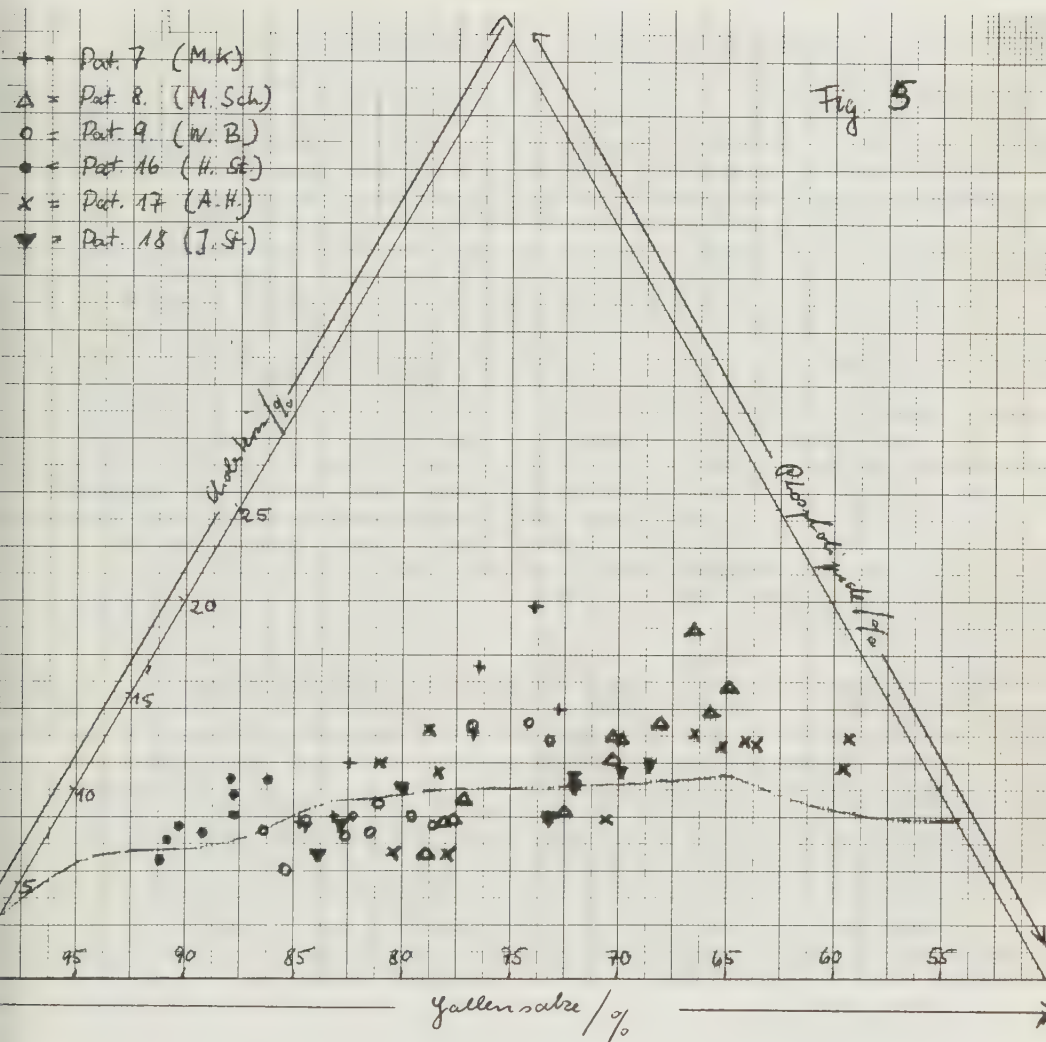


Fig. 5 : Die Gallenbestandteile Cholesterin, Phospholipide und Gallensalze im prozentualen Verhältnis zueinander untersucht für 6 Patienten

Tab. 2A zeigt Berechnungen, die einzeln für zwei aufeinanderfolgende Tage durchgeführt wurden: $n = 6$

7.bzw.8. postop. Tag					8.bzw.9. postop. Tag			
Zeit (Uhr)	7	11	16	21	7	11	16	21
Gallensalze (%)	72,1 $\pm 10,5$	75,7 $\pm 10,4$	65,8 $\pm 9,6$	68,6 $\pm 9,9$	70,1 $\pm 9,1$	79,4 $\pm 3,9$	71,1 $\pm 8,4$	73,2 $\pm 8,1$
Cholesterin (%)	9,6 $\pm 2,0$	8,3 $\pm 2,2$	13,5 ⁺ $\pm 3,4$	11,3 $\pm 1,0$	10,8 $\pm 2,5$	7,4 $\pm 1,2$	13,5 ⁺ $\pm 3,7$	11,0 $\pm 2,2$
Phospholipide (%)	18,3 $\pm 8,5$	15,9 $\pm 8,5$	20,7 $\pm 9,1$	20,1 $\pm 9,5$	19,1 $\pm 7,6$	13,2 $\pm 3,6$	15,4 $\pm 5,2$	17,8 $\pm 5,3$
Lithogenitäts-Index (LI)	1,02 $\pm 0,15$	0,91 $\pm 0,15$	1,41 $\pm 0,30$	1,19 $\pm 0,08$	1,10 $\pm 0,20$	0,82 $\pm 0,19$	1,38 $\pm 0,29$	1,15 $\pm 0,16$
⁺ $p < 0,05$ verglichen mit dem Wert um 11 Uhr					⁺ $p < 0,05$ verglichen mit dem Wert um 11 Uhr			

Tab. 2B zeigt Mittelwertberechnungen, die sich zusammengefaßt auf jetzt nur noch einen einzigen Tag beziehen:

$$n = 12 \quad (= 6 \text{ n jeweils 2 Tage} = 2 \times 6n = 12n)$$

Zeit (Uhr)	7	11	16	21
Gallensalze (%)	71,1 $\pm 9,4$	77,6 $\pm 7,8$	68,5 $\pm 9,0$	70,9 $\pm 9,0$
Cholesterin ⁺ (%)	10,2 $\pm 2,3$	7,9 $\pm 1,8$	13,5 $\pm 3,4$	11,2 $\pm 1,7$
Phospholipide (%)	18,7 $\pm 7,7$	14,5 $\pm 6,4$	18,0 $\pm 7,6$	17,9 $\pm 7,9$
Lithogenitäts-Index (LI)	1,05 $\pm 0,22$	0,86 $\pm 0,17$	1,39 $\pm 0,30$	1,17 $\pm 0,17$

⁺ $p < 0,05$ zwischen den Werten um 7 und 11 Uhr

⁺ $p < 0,001$ zwischen den Werten um 11 und 16 Uhr

Die niedrigsten Tageswerte für den LI liegen jeweils am Vormittag um 11 Uhr vor, und liegen damit als einzige unter dem LI von 1, der Löslichkeitsgrenze von Cholesterin.

Es erfolgt dann ab 11 Uhr ein signifikanter Anstieg des LI bis hin zum Tageshöchstwert um 16 Uhr. Der 21 Uhr-Wert liegt verglichen damit schon wieder deutlich niedriger. Um 7 Uhr morgens liegt der LI dann etwa auf der Linie, die der maximalen Löslichkeit des Cholesterins in der Galle entspricht.

D) Beobachtung des LI nach Gabe von Nahrung

Bei drei Patienten (Nr.8, Nr.9, Nr.17), die schon zu dem unter C) aufgeführten, ausgewählten Patientengut gehören, lagen zusätzlich zwei Gallenproben vor, die um 12³⁰ und 13³⁰ Uhr auch die Mittagswerte in der Gallenzusammensetzung erfaßt haben. Demnach kann eine Aussage über den Einfluß der Mittagsmahlzeit - eingenommen zwischen 11⁰⁰ und 12⁰⁰ Uhr - auf den LI gemacht werden.

Mittelwertig ergeben sich bei diesen drei Patienten auf Seite 27 in den Tabellen 3A und 3B erfaßte Ergebnisse über Berechnungen des prozentualen Anteils der Gallensalze, des Cholesterins und der Phospholipide sowie daraus resultierend des Lithogenitätsindex (LI).

Tab. 3A zeigt Berechnungen, die einzeln für zwei aufeinanderfolgende Tage durchgeführt wurden, Tab. 3B zeigt Mittelwertberechnungen, die sich zusammengefaßt auf jetzt nur noch einen einzigen Tag beziehen.

Graphisch stellen sich in Fig.7 A/B die für den LI gefundenen Ergebnisse auf Seite 28 dar.

Statistische Signifikanzen ergaben sich für die in Fig.7B gefundenen Ergebnisse.

Tab. 3A

Tab. 3A	8. postop. Tag							9. postop. Tag						
	Zeit (Uhr)	7	11	12 ³⁰	13 ³⁰	16	21	7	11	12 ³⁰	13 ³⁰	16	21	
Gallen- salze (%)		68,2 +9,4 ±	72,4 +12,8 ±	70,6 +11,6 ±	64,1 +10,0 ±	60,6 +7,3 ±	61,9 +6,8 ±	67,6 +9,7 ±	77,7 +4,6 ±	73,4 +4,8 ±	72,6 +8,0 ±	66,4 +8,1 ±	71,0 +6,6 ±	
Cholesterin (%)		10,2 +2,2 ±	9,1 +3,0 ±	9,8 +2,5 ±	12,6 +3,5 ±	13,5 +0,3 ±	12,0 +0,6 ±	10,6 +3,2 ±	7,1 +1,4 ±	7,8 +1,1 ±	10,7 +2,7 ±	15,2 +2,8 ±	11,2 +1,8 ±	
Phospho- lipide (%)		21,7 +13,6 ±	18,5 +9,5 ±	19,6 +9,7 ±	23,4 +6,6 ±	25,9 +7,6 ±	26,1 +7,6 ±	21,8 +7,4 ±	15,2 +3,3 ±	18,8 +4,2 ±	16,7 +5,9 ±	18,4 +5,3 ±	17,8 +4,9 ±	
Litho- genitäts- Index (LI)		1,00 +0,22 ±	0,93 +0,26 ±	0,99 +0,22 ±	1,21 +0,33 ±	1,35 +0,10 ±	1,20 +0,10 ±	1,01 +0,26 ±	0,80 +0,10 ±	0,77 +0,14 ±	1,06 +0,28 ±	1,46 +0,24 ±	1,10 +0,10 ±	

Tab. 3B

Zeit (Uhr)	7	11	12 ³⁰	13 ³⁰	16	21
Gallen- salze (%)	67,9 +8,5 ±	75,0 +8,7 ±	72,0 +8,1 ±	68,3 +9,3 ±	63,5 +7,6 ±	66,5 +7,8 ±
Cholesterin (%)	10,4 +2,5 ±	8,1 +2,4 ±	8,8 +2,0 ±	11,6 +3,0 ±	14,3 ⁺ +2,0 ±	11,6 +1,3 ±
Phospho- lipide (%)	21,7 +6,5 ±	16,9 +6,6 ±	19,2 +6,4 ±	20,0 +6,7 ±	22,2 +7,2 ±	22,0 +7,3 ±
Litho- genitäts- Index (LI)	1,00 +0,24 ±	0,83 +0,22 ±	0,88 +0,20 ±	1,14 +0,26 ±	1,41 +0,14 ±	1,15 +0,10 ±

* $p < 0,001$ verglichen mit den
Werten um 11 und 12³⁰ Uhr

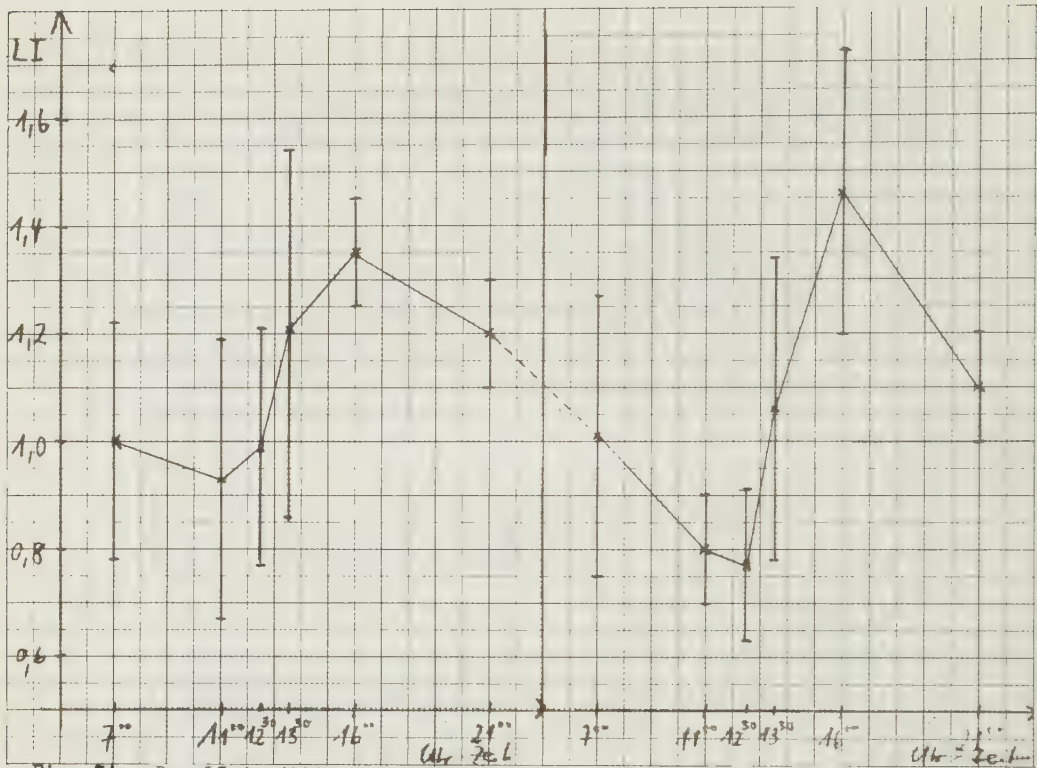


Fig. 7A : Der LI in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei zusätzlich zwei Mittagswerten an zwei aneinanderfolgenden Tagen (nebst 1 SD)

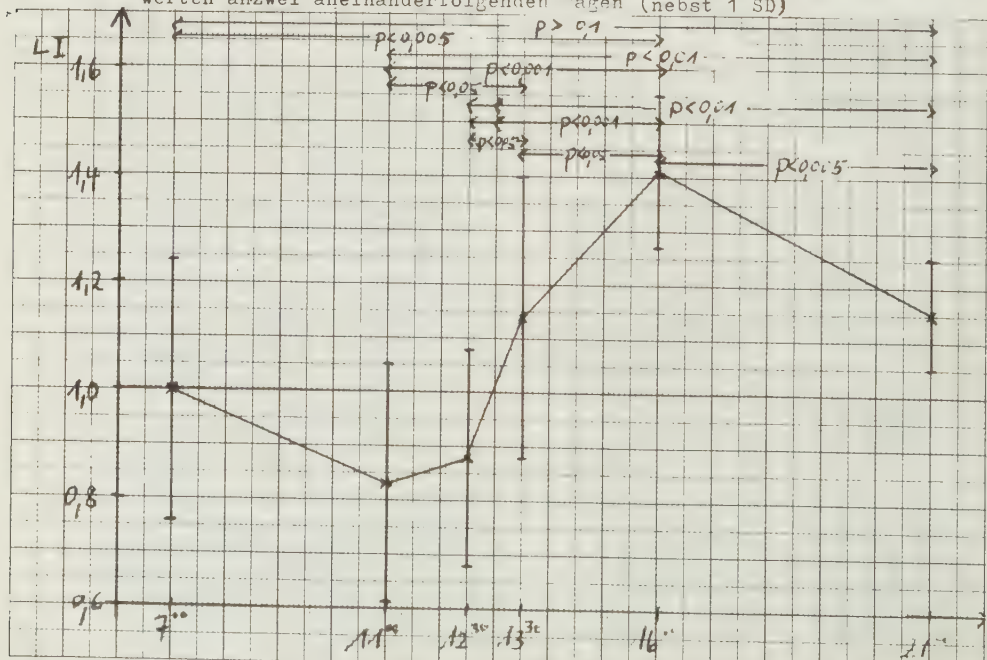


Fig. 7B : Der LI in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei zusätzlich zwei Mittagswerten an einem Tag (nebst 1. SD und p-Werten)

Es zeigt sich, daß gerade über die Mittagszeit zwischen 12³⁰ und 13³⁰ Uhr der steilste Anstieg des LI erfolgt, so als ob durch die Einnahme der Mittagsmahlzeit die Lithogenität erhöht würde.

E) Veränderungen des LI bei postoperativ im Heilungsverlauf auftretenden Komplikationen

Auch bei den 4 Patienten (Nr.2, Nr.4, Nr.5, Nr.14), die postoperative Komplikationen erlebten, konnte die Schwankung des LI studiert werden.

Bei Zweien von ihnen war wiederum der EHC nicht intakt; das nach außen ausgeschiedene Gallenvolumen betrug an fast allen Tagen mehr als 10 % des (geschätzt) sezernierten Gallenvolumens, sodaß eine nähere Betrachtung des LI nicht möglich war.

Die beiden anderen Patienten jedoch boten Ergebnisse, die in Tab.4 erfaßt sind:

Tabelle 4

1.) Pat.2 (K.K.)

<u>6.postop.Tag</u>	Gallensalze		Chol- esterin		Phospho- lipide	Lithogeni- tätsindex LI
	μ mol	ml/%	μ mol	ml/%	μ mol/ml	
7 Uhr :	20,9	67,0	4,35	14,1	5,85	1,24
11 " :	24,5	77,4	3,29	10,4	3,88	1,14
16 " :	16,1	62,6	3,24	12,5	6,42	1,20
21 " :	19,3	71,3	2,88	10,6	4,89	1,01
ausgeschiedenes Gallenvolumen: 0 ml			(geschätzt) sezerniertes Gallenvolumen: 3083 ml			

7.postop.Tag

7 Uhr :	22,0	68,2	4,40	13,6	5,86	1,29
11 " :	22,6	72,1	3,90	12,4	4,88	1,21
16 " :	28,3	74,5	4,15	10,9	5,53	1,09
21 " :	34,1	73,4	5,67	12,2	6,67	1,23
ausgeschiedenes Gallenvolumen: 0 ml			(geschätzt) sezerniertes Gallenvolumen: 2448 ml			

2.) Pat. 4 (H. Sch.)

Gallensalze		Chol- esterin		Phospho- lipide	Lithogeni- tätsindex LI
<u>6. postop. Tag</u>					
	μmol	ml/%	μmol	ml/%	$\mu\text{mol/ml}$
7 Uhr :	31,0	67,9	6,02	13,2	8,65
11 " :	35,8	72,3	5,58	11,3	8,14
16 " :	26,4	58,9	9,50	21,2	8,92
21 " :	38,9	69,3	7,16	12,7	10,09

ausgeschiedenes

Gallenvolumen: 70 ml

(geschätzt) sezerniertes

Gallenvolumen: 864 ml

7. postop. Tag

7 Uhr :	38,7	68,5	9,30	16,5	8,47
11 " :	37,2	71,9	7,52	14,5	6,99
16 " :	32,4	69,1	7,16	15,3	7,23
21 " :	38,1	73,7	6,43	12,4	7,18

ausgeschiedenes

Gallenvolumen: 0 ml

(geschätzt) sezerniertes

Gallenvolumen: 1009

8. postop. Tag

7 Uhr :	9,8	34,4	11,0	38,4	7,81
11 " :	4,4	24,4	8,94	49,7	4,66
16 " :	11,1	37,0	12,25	40,6	6,76
21 " :	14,6	52,3	7,0	25,1	6,33

ausgeschiedenes

Gallenvolumen: 0 ml

(geschätzt) sezerniertes

Gallenvolumen: 396 ml

9. postop. Tag

7 Uhr :	15,3	59,9	4,65	18,2	5,57
11 " :	14,3	55,3	6,51	25,1	5,07
16 " :	13,9	53,7	7,32	28,3	4,67
21 " :	18,2	61,1	6,39	21,4	5,20

ausgeschiedenes

Gallenvolumen: 0 ml

(geschätzt) sezerniertes

Gallenvolumen: 490 ml

ausgeschiedenes Gallenvolumen = nach außen durch den T-Drain über den Tag ausgeschiedenes Gallenvolumen

(geschätzt) sezerniertes Gallenvolumen = geschätztes von der Leber über den Tag sezerniertes Gallenvolumen

Fig.8 zeigt - in maßstäblich geänderter Form - das dreieckige Phasendiagramm nach Admirand und Small, aus dem für die zwei Patienten der LI abgelesen wurde:

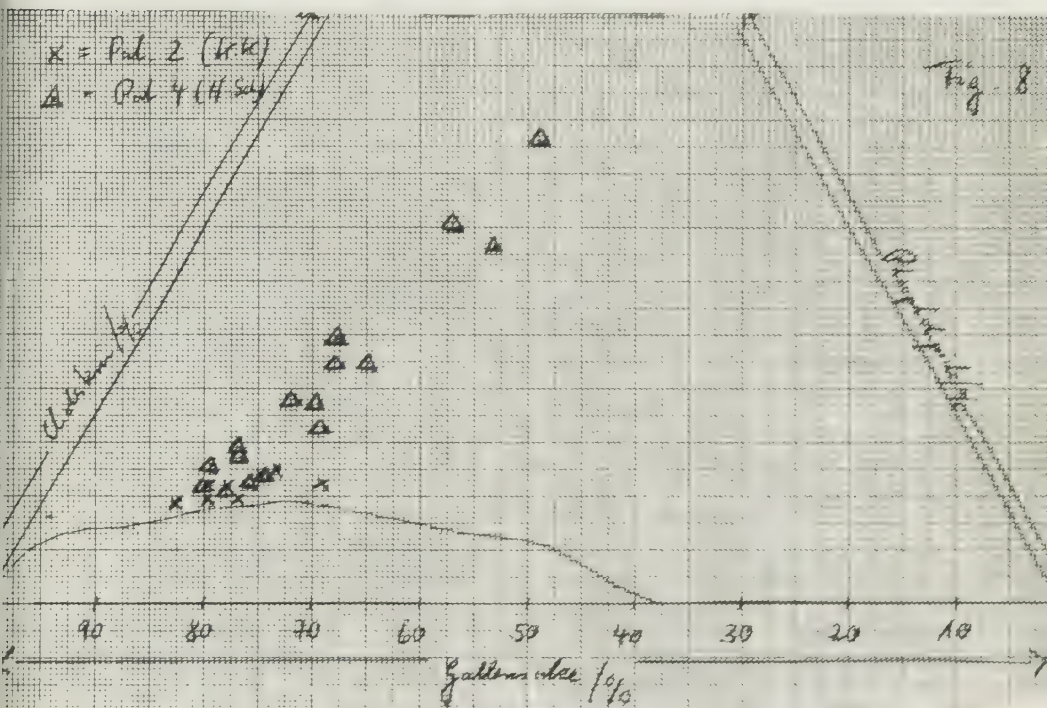


Fig. 8 : Die Gallenbestandteile Cholesterin, Phospholipide und Gallensalze im prozentualen Verhältnis zueinander untersucht für 2 Patienten

Zu 1.)

Pat. 2 (K.K.) hatte vom 3. bis 7. postop. Tag mittags Fieber um 38°C ; histologisch war eine Cholangitis und eine intrahepatische Cholestase mit zentrallobären Leberzellnekrosen gesichert gewesen.

Es zeigte sich an den beiden für die Untersuchung verwertbaren Tagen (6. und 7. postop. Tag) eine Tagesschwankung des LI, die keine Gesetzmäßigkeiten zu erkennen gibt.

Zu 2.)

Pat. 4 (H.Sch.) bot bei der postoperativen Verlaufskontrolle der Leber-Transaminasen am 9. und 10. postop. Tag einen exzessiven Anstieg der GOT, GPT und AP gegenüber dem Wert, der praeoperativ gemessen worden war:

praeoperativ (6 Tage vor der Op.)			
	GOT: 9,	GPT: 8,	AP: 60
9.postop.Tag	GOT: 42,	GPT: 122,	AP: 130
10.postop.Tag	GOT: 30,	GPT: 92,	AP: 182

Anamnestisch und klinisch ergab sich kein Anhalt, der diese pathologische Veränderung erklären könnte, bis auf die Tatsache, daß am 8. postop. Tag eine Cholangiographie durch den T-Drain erfolgt war, die routinegemäß bei allen cholecystektomierten Patienten vor dem Ziehen der Drainage durchgeführt wird, um den ungehinderten Abfluß der Galle in den abführenden Gallenwegen bestätigt zu sehen.

Die Graphik zeigt in Fig.9 den Verlauf des LI über 4 Tage vom 6. bis zum 9. postop. Tag, die bei intaktem EHC für die Untersuchung verwertbar waren:

Während am 6. und 7. postop. Tag der LI noch zwischen 1 und 2 lag - die Tagesschwankung am 6. postop. Tag entspricht etwa der der Hauptstudie -, erreichte der LI am 8. postop. Tag Werte von solcher Höhe (über LI = 8), wie sie sonst nie wieder zur Beobachtung kamen. Auch am 9. postop. Tag war der LI noch nicht auf den dem Mittelwert entsprechenden Stand eingependelt.

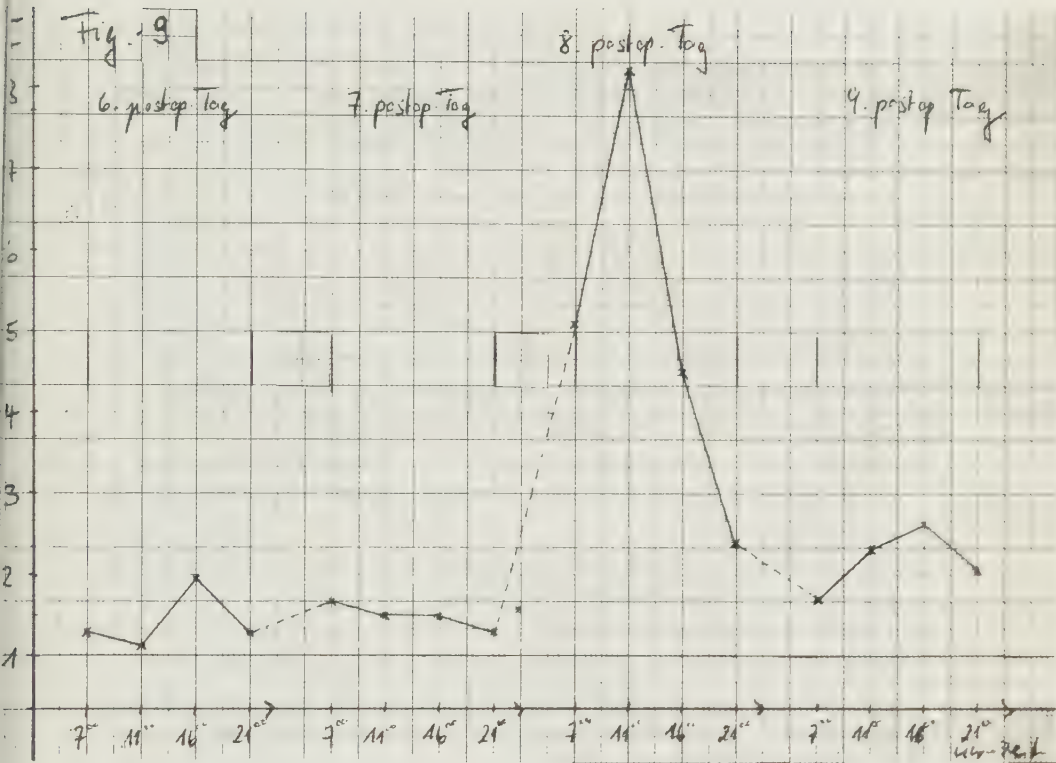


Fig. 9 : Der LI in Abhängigkeit von der Uhrzeit an vier aufeinanderfolgenden Tagen bei einem Patienten

IV. DISKUSSION

Die Diskussion der Versuchsergebnisse stützt sich auf die Punkte 1 bis 3 die bei der Problemstellung als besonders von Interesse herausgearbeitet worden waren.

A) Welchen Einfluß hat der EHC auf den LI?

Aus Fig.2 und Fig.3 wird zunächst sichtbar, daß bei immer mehr intaktem enterohepatischen Kreislauf (EHC) - das nach außen abgegebene Gallenvolumen nimmt von Tag zu Tag ab - folgerichtig das (geschätzt) aus der Leberzelle sezernierte Gallenvolumen zunimmt. Da im EHC nirgendwo ein Stau besteht, verarbeitet die Leberzelle bei erhöhtem Angebot pro Zeiteinheit mehr Gallenflüssigkeit, was praktisch zu einer vermehrt beschleunigten Zirkulation der Galle führt.

Es ist nun lange bekannt, daß eine Unterbrechung des EHC die Galle lithogen macht (5,8,19,23,25,30,34). - Auch in dieser Arbeit kommt diese Tatsache deutlich heraus. An frühen postoperativen Tagen mit weitgehend unterbrochenem EHC ist der LI wesentlich höher als an späteren postoperativen Tagen mit allmählich wieder intaktem EHC.

Angedeutet bestätigt wird auch, zu sehen aus Fig.2 und Fig.4, die lineare Abhängigkeit der Lithogenität vom zirkulierenden Gallenvolumen, welches wiederum linear abhängig ist von der Gallensalz-, Phospholipid- und Cholesterin-Sekretion (5,23). - Allerdings konnten bei dieser Untersuchung wegen der Streubreite der Werte nirgends signifikante Unterschiede festgestellt werden. Dieses liegt auch darin begründet, daß, abgesehen von der täglich zur Verfügung stehenden unterschiedlichen Patientenzahl, die Versuchsbedingungen nicht so angesetzt werden konnten, um eine reglementarische Ineinflußnahme auf den EHC zu ermöglichen. Das täglich über den T-Drain ausgeschiedene Gallenvolumen ist bei den Patienten sehr unterschiedlich

gewesen, da - schon bedingt durch den Stationsbetrieb einer großen Chirurgischen Klinik - sich die Versuchsbedingungen nicht mehr weiter standardisieren ließen.

Von daher ist es zu erklären, warum an frühen postoperativen Tagen bei sicherlich noch unterbrochenem EHC keinerlei Reproduzierbarkeit von Tagesschwankungen des LI zustande gekommen ist (Fig.1).

B) Gibt es im Tagesverlauf bei Beobachtung mehrerer Tage hintereinander wiederkehrende Schwankungen des LI und gibt es Erklärungen dafür?

Ohne Zweifel ist diese Frage der vorliegenden Arbeit zufolge eindeutig zu bejahen.

Die verschiedensten Autoren (17,20,22,24,25,37) haben bereits vorher bei Betrachtung der Zusammensetzung der menschlichen Galle immer wieder darauf hingewiesen, daß vornehmlich die Gabe von Nahrung den LI verändere und es dabei zu tageszeitlichen Schwankungen käme.

In den meisten Arbeiten wird mitgeteilt, daß die Fastengalle lithogener sei als die postprandiale Galle.

Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Sarles und Mitarbeitern (22), die bei cholecystektomierten Patienten feststellten, daß hochkalorische Nahrung mit 15 % Proteinanteil einen lithogenen Effekt habe. Letzteres würde in Übereinstimmung mit dem hier Gefundenen stehen, denn es ist schon auffällig, wie steil der Anstieg der Lithogenität nach Gabe der Mittagsmahlzeit gegen 11 Uhr zwischen 12³⁰ und 13³⁰ Uhr ist. Die Mittagsmahlzeit als Hauptmahlzeit des Tages ist ohne Zweifel die Mahlzeit mit der höchsten Tageskalorienzahl, bei eben auch einem 15 %igen Anteil von Protein nebst 20 %igem Fettanteil in der Gallenschonkost.

Allerdings ist es nicht ausreichend, sich in der Überlegung allein auf die Mittagsmahlzeit zu beschränken, zumal hier nur Untersuchungen an 3 Patienten vorliegen; das Frühstück und Abendbrot müßten, will man den Einfluß der Nahrung auf den LI bejahen, ebenfalls in Überlegungen mit einbezogen werden.

Und wie will man das hier Gefundene in Einklang bringen mit den Ergebnissen der anderen Autoren, die gerade umgekehrt bei Patienten nüchtern eine höhere Lithogenität fanden als postprandial?

Es fällt schwer, Erklärungen für die in dieser Arbeit aufgeführten Tagesschwankungen des LI zu finden. Zunächst sind es zwei Dinge, die diese Arbeit schon im Grundansatz von den vorangegangenen unterscheiden und damit ganz andere Versuchsbedingungen schaffen.

Erstens kann über den LI während der Nachtzeit gar nichts ausgesagt werden, da Nachtwerte der Galle nicht zur Messung kamen. Von Fastengalle mit seiner hohen Lithogenität reden die Autoren aber eigentlich nur, wenn damit auch die Nachtgalle gemeint ist.

Zweitens ist bei vorliegender Arbeit kein Wert auf eine Testmahlzeit mit genau abgemessener Kalorienzahl gelegt worden, die pünktlich hätte eingenommen werden müssen. Alle Patienten erhielten auf Seite 10 beschriebene klinikübliche Gallenschonkost, wobei aber nicht ausgeschlossen werden konnte, daß die angebotene Quantität auch immer voll zur gleichen Zeit eingenommen wurde, oder sich nicht auch der Patient gelegentlich noch Zwischenmahlzeiten von selbst Beigebrachtem zugeführt hat.

Auf der anderen Seite, so bei der Arbeit von Metzger und Mitarbeitern (17), einer Untersuchung an Nicht-Operierten, entsprach die Dauer der intraduodenal verabreichten Nahrung mit 40 % Fettanteil durch eine Duodenalsonde über 6-16 Stunden nicht den üblichen physiologischen Bedingungen. Die von diesen Autoren angegebenen

Werte stellen einen Durchschnittswert über die gesamte Dauer der Infusion dar. Durch einen solch ermittelten Wert können die spontanen Schwankungen in der langen Periode der Nahrungszufuhr nicht ermittelt und die Möglichkeit einer später einsetzenden Adaptation nicht ausgeschlossen werden.

Letztlich kann eine Erklärung für die aufgezeigte Tageschwankung des LI darin gesehen werden, daß es unterschiedliche Bevölkerungsschichten mit dann auch unterschiedlicher Tagesrhythmik der Gallenzusammensetzung gibt. Diese Möglichkeit haben auch schon Schersten und Mitarbeiter (24) erwogen, bei deren Untersuchung an operierten Patienten bei 7 von 10 Patienten der LI tagsüber unter 1 abfiel und nachts über 1 lag (Höchstwert des LI um 4 Uhr morgens). Drei Probanden entsprachen jedoch ganz und gar nicht diesem Muster, wobei bei einer Person sogar die fast gleiche Tagesrhythmik beobachtet worden ist, wie sie in dieser Arbeit berichtet wird (s.Fig.10).

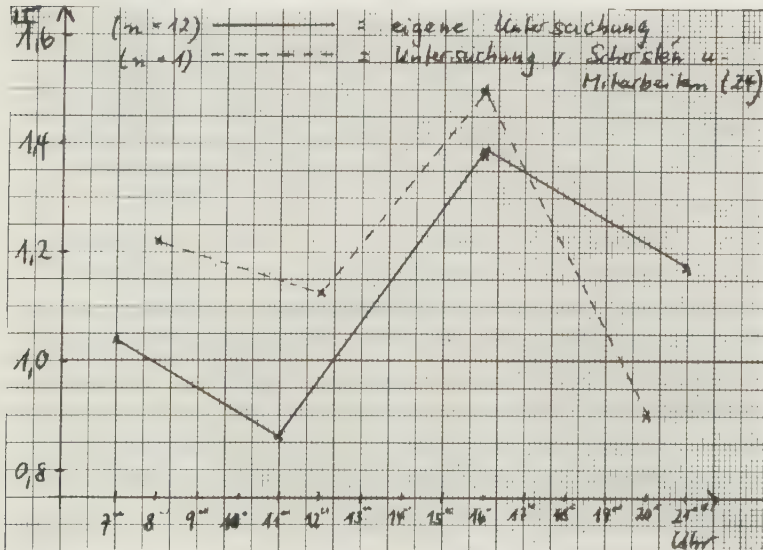


Fig. 10 : Der LI in Abhängigkeit von der Uhrzeit an einem Tag bei zwei verschiedenen Untersuchern

C) Welchen Einfluß nehmen postoperativ auftretende
Komplikationen auf den LI?

Arbeiten, die sich mit der Zusammensetzung der menschlichen Galle bei Personen beschäftigen, bei denen neben einem Gallensteinleiden weitere Krankheitsbilder zur Beobachtung kommen, sind bisher nur wenige veröffentlicht worden. Tanimura und Mitarbeiter (31) sehen z.B. eine enge Beziehung zwischen einer Störung im Metabolismus der essentiellen Fettsäuren und einer Veränderung der Gallenzusammensetzung im Hinblick auf die Entstehung von Gallensteinen. Ebenso soll dies bei Diabetes mellitus und Pankreatitis der Fall sein.

Der folgenden Studie zufolge liegt es ebenfalls sehr nahe, daß Krankheitseinflüsse anderer Genese Einfluß auf den LI nehmen, bzw. hier präziser ausgedrückt, daß deutliche Anzeichen dafür gefunden wurden, daß bereits akute Veränderungen des Gesundheitszustandes der Patienten den LI zu ändern vermögen. So sieht es so aus, als ob bereits ein Fieberschub über kurze Zeit die Bedingungen für eine Veränderung in der Gallenzusammensetzung schafft und damit eventuell den Boden für eine Entstehungsmöglichkeit eines Chol.-Gallensteines ebnet. Jedenfalls tritt das vorher gefundene Muster der Tagesrhythmik des LI hier völlig zurück und gibt einem ganz ungeordneten Verlauf des LI Platz, was für eine sehr große Störanfälligkeit des Regelsystems sprechen würde. Eindrucksvoller noch ist das Bild des über alle Normen hinausgehenden Anstieges der Lithogenität der Galle bei erhöhten Transaminasen im Serum und bei Cholestase. Eine Cholestase ist damit in ihrer Wirkung gleich einer Unterbrechung des EHC bei Ableitung der Galle mittels T-Drain, wo ebenfalls sogleich Anstiege des LI zu verzeichnen gewesen sind. Daß dabei ebenfalls die gefundene Tagesrhythmik des LI verloren geht - vor Anzeigen der Cholestase

ist sie noch gewahrt gewesen -, ist hiernach in Übereinstimmung mit vorn besprochenen Ergebnissen nur zu verständlich.

Sämtliche gefundenen Ergebnisse zusammengekommen und angefügt den bislang schon zahlreich in der Literatur herausgefundenen Entstehungsmöglichkeiten für Chol.-Gallensteine bei Beobachtung der Gallenzusammensetzung, so deutet alles darauf hin, daß die Pathogenese der Cholelithiasis als außerordentlich komplex anzusehen ist.

Die vorliegende Arbeit gibt verschiedenste Anstöße zu Punkten, die auch jetzt noch ungeklärt sind, und die es lohnte in Folgearbeiten geklärt zu werden.

Geht man von Bedingungen aus, die eine Ineinflußnahme des enterohepatischen Kreislaufes auf den Lithogenitätsindex sicher ausschließen, so wäre es wertvoll, mehr Material zu sammeln von Patienten mit Komplikationen nach Cholecystektomie, um eine gründlichere Untersuchung des Lithogenitätsindex bei Einfluß durch postoperative Komplikationen zu ermöglichen. Wichtig erscheint es abzuklären, ob und wie störanfällig der Mechanismus der Gallenzusammensetzung auf komplizierende Einflüsse, z.B. jedes überlagernde Krankheitsbild, insbesondere passagere Leberschädigungen, tatsächlich ist.

Desweiteren sollten - aufbauend auf diese Arbeit - Untersuchungen der Zusammensetzung der menschlichen Galle in noch dichtergedrängtem tageszeitlichen Abstand, beispielsweise alle zwei oder jede Stunde, erfolgen und auch nachts vorgenommen werden, um lückenlos Aufklärung über zu vermutende tages- und nachtzeitliche Schwankungen des Lithogenitätsindex zu erhalten. Dabei sollte der physiologische Nahrungsbedarf zu den gewohnheitsmäßigen Essenszeiten nicht verändert werden, anderer-

seits aber auch untersucht werden, ob es Veränderungen im circadianen Muster des Lithogenitätsindex gibt, wenn man die Probanden hungern läßt.

Findet man also statistisch weithin gesicherte Tages- und Nachtschwankungen der Zusammensetzung der menschlichen Galle vor, so wären daraus therapeutische Schlußfolgerungen durchaus denkbar, insofern, als daß man etwa bei einer konservativ medikamentösen Cholelitholyse-Behandlung die Medikamenteneinnahme über Tag und Nacht entsprechend so verteilt, wie es das Muster des schwankenden Lithogenitätsindex angibt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In einer Studie ist die Zusammensetzung der menschlichen Galle im Verlauf vom 3. bis 9. postop. Tag nach Cholecystektomie bei 20 Patienten beobachtet worden. Dabei kamen pro Tag 4 bzw. 6 Gallenproben im zeitlich festgelegten Intervall zur Messung.

Als sehr positiv hat es sich erwiesen, an Hand einer faßbaren Größe, nämlich des LI, alle Untersuchungen auf einen Nenner zu bringen. Schon länger bekannt gewesene Tatsachen, insbesondere des Einflusses des enterohepatischen Kreislaufes (EHC) auf den Lithogenitätsindex (LI), wurden - in großer Ausführlichkeit über noch länger gehende Zeiträume hinaus studiert - erneut bestätigt gefunden.

Wegen des meist bis zum 7. postop. Tag einschließlich noch unterbrochenen EHC konnten weiter anzustellende Beobachtungen jetzt unabhängig vom Einfluß des EHC nur im geringen Maße durchgeführt werden.

Bei einem auf einen reduzierten Kreis von sechs Personen beschränkten Untersuchungsmaterial ist ein bislang nicht aufgefallenes Muster einer Tagesrhythmik der Lithogenität mit gleichbleibenden Phasen einer zunächst weniger lithogenen dann stärker lithogenen Galle beschrieben worden, was erneut die Diskussionen über noch andere Entstehungsmöglichkeiten von Gallensteinen entfachen kann.

Bei Beobachtung des Einflusses von Nahrung auf den LI wurde - untersucht in drei Fällen - nach der Mittagsmahlzeit ein sehr steiler Anstieg des LI beschrieben, was Parallelen zu einer Arbeit von Sarles und Mitarbeitern (22) aufgeworfen hat.

Schließlich wurde berichtet, daß postoperativ aufgetretene Komplikationen - studiert an zwei Fällen - sehr schnell und eindrucklich Einfluß auf den LI genommen

haben, wodurch zur Diskussion gestellt wird, ob nicht noch viele Krankheitsbilder mehr eventuell Wegbereiter für eine Gallensteinbildung werden können.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Admirand, W.H. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man
Small, D.M. J.Clin.Invest., 47, 1043 (1968)
2. Bartlett, G.R. Phosphorus Assay in Column Chromatography.
J.Biol., 234, 466 (1959)
3. Bourges, M. Biophysics of lipidic associations
Small, D.M. III. The quaternary systems lecithin-
Dervichian, D.G. bile salt-cholesterol-water
Biochim.Biophys.Acta 144, 189 (1967)
4. Danzinger, R.G. Dissolution of cholesterol gall-
Hofmann, A.F. stones by chenodeoxycholic acid
Schoenfield, L.J. N.Engl.J.Med. 286, 1 (1972)
Thistle, J.L.
5. Dowling, R.H. Experimental model for the study of
Mack, E. the EHC of bile in rhesus monkeys
Picott, J. J.Lab. & Clin.Med., Vol. 72, No. 1,
Berger, J. 169 (1968)
Small, D.M.
6. Fisher, M.M. Sex differences in the bile acid
Yousef, I.M. composition of human bile: studies
in patients with and without gall-
stones
C.M.A. Journal, Vol. 109, 190 (1973)
7. Fiske, C.H. The colorimetric determination of
Subbarow, Y. phosphorus
J.Biol.Chem. 66, 375 (1925)
8. Grundy, S.M. Mechanism of Lithogenic Bile Forma-
Metzger, A.L. tion in American Women with Cho-
Adler, R.D. lesterol Gallstones
J.Clin.Invest., Vol. 51, 3026 (1972)

9. Heller, F. Cholesterol and bile salt studies
Bouchier, J.A.D. on the bile of patients with cho-
 lesterol gallstones
 Gut, 14, 83 (1973)

10. Holzbach, R.T. Cholesterol Solubility in Bile
Marsh, M. J.Clin. Invest., 52, 1467 (1973)
Olszewski, M.
Holan, K.

11. Isaksson, B. On the lipid constituents of normal
 bile
 Acta Soc.Med.Upsalien 56, 177 (1952)

12. Isaksson, B. On the lipids and bile acids in
 normal and pathological bladder bile
 Doctoral thesis Lund, Sweden (1954)

13. Isaksson, B. On the dissolving power of lecithin
 and bile salts for cholesterol in
 human bladder bile
 Acta Soc.Med.Upsalien 59, 296 (1954)

14. Iwata, T. Enzymatic Determination and Thin-
Yamasaki, K. layer Chromatography of Bile Acids
 in Blood
 J.Biochem.(Tokyo), 56, 424 (1964)

15. Mackay, C. The composition of hepatic and
Crook, J.N. gallbladder bile in patients with
Smith, D.C. gallstones
McAllister, R.A. Gut, 13, 759 (1972)

16. Metzger, A.L. The Lithogenic index - a numerical
Heymsfield, S. Expression for the relative Litho-
Grundy, S.M. genicity of Bile
 Gastroenterology, Vol. 62, 499 (1972)

17. Metzger, A.L. Diurnal Variation in Biliary Lipid
Adler, R. Composition
Heymsfield, S New Engl. J. Med., Vol. 288, No. 7, 333
Grundy, S.M. (1973)
18. Nicolau, G. Determination of hepatic 3-Hydroxy-
Shefer, S. 3-methyl-glutaryl CoA reductase
Salen, G. activity in man
Mosbach, E.H. J. Lipid Res. 15, 94 (1974)
19. Nilsson, S Importance of Bile acids for phos-
Scherstén, T. pholipid secretion into human
 hepatic Bile
 Gastroenterology, Vol. 57, No. 5, 525
 (1969)
20. Northfield, T.C. Biliary lipid output during three
Hofmann, A.F. meals and an overnight fast
 Gut, 16, 1 (1975)
21. Paumgartner, G. Pathophysiologische Grundlagen der
 Gallensteinbildung
 Leber, Magen, Darm, 4, Nr. 1, 17 (1974)
22. Sarles, H. The Influence of Caloric Intake
Crotte, C. and of Dietary Protein on the Bile
Gerolami, A. Lipids
Mule, A. Scand. J. Gastroent. 6, 189 (1971)
Domingo, N.
Hauton, J.
23. Schersten, T. Relationship between the Biliary
Nilsson, S. Excretion of Bile Acids and the
Cahlin, E. Excretion of Water, Lecithin, and
Filipson, M. Cholesterol in Man
Brodin- Europ. J. Clin. Invest. 1, 242 (1971)
Persson, G.

24. Scherstén, T. Supersaturated Bile - Is it Due to
Cahlin, E. a Metabolic Disorder or to an Im-
Jönsson, J. paired Gallbladder?
Lindblad, L. Scand. J. Gastroent. 9, 501 (1974)
Nilsson, Se.

25. Shaffer, E. A. Bile Composition at and after
Braasch, J. W. Surgery in normal persons and
Small, D. M. patients with Gallstones
New Engl. J. Med., 287, 1317 (1972)

26. Simmonds, F. Alterations in Hepatic Bile Compo-
Ross, A. P. D. sition after Cholecystektomie
Bouchier, J. A. D. Gastroenterology, Vol. 63, 466 (1972)

27. Small, D. M. Ternary and quaternary aqueous
Bourges, M. systems containing bile salt, leci-
Dervichian, D. G. thin and cholesterol
Nature, 211, 816 (1966)

28. Small, D. M. Biophysics of lipidic associations.
Bourges, M. I. The ternary systems lecithin-
Dervichian, D. G. bile salt-water
Biochim. Biophys. Acta 125, 563 (1966)

29. Small, D. M. Lyotropic paracrystalline phases
Bourges, M. obtained with ternary and quaternary
systems of amphiphilic substances
in water
Mol. Crystals 1, 541 (1966)

30. Small, D. M. Source of Abnormal Bile in Patients
Rapo, S. with Cholesterol Gallstones
New Eng. J. Med., Vol. 283, No. 2, 53
(1970)

31. Tanimura, H. Dietary factors in the pathogenesis
Shioda, P. of gallstone disease
Hikasa, Y. Biol. Gastroenterol (Paris), 62, 3,
164 (1973)

32. Thistle, J. L. Induced alterations in composition
Schoenfield, L. J. of Bile of Persons having Chole-
 lithiasis
 Gastroenterology, Vol. 61, No. 4, 488
 (1971)
33. Thomas, P. J. A simple Calculation of the Litho-
Hofmann, A. F. genic Index of Bile: Expressing
 Biliary Lipid Composition on Rectan-
 gular Coordinates
 Gastroenterology, Vol. 65, No. 4, 698
 (1973)
34. Thureborn, E. Human hepatic bile: composition
 changes due to altered enterohepatic
 circulation
 Acta Chir. Scand., Suppl. 303 (1962)
35. Turnberg, L. A. The quantitative Determination of
Anthony-Mote, A. bile salts in bile using thin-layer
 chromatography and 3- α -hydroxy-
 steroid dehydrogenase
 Clin. Chim. Acta 24, 253 (1969)
36. Vlahcevic, Z. L. Diminished bile acid pool size in
Bell, C. C. Jr. patients with gallstones
Buhac, J. Gastroenterology, 59, 165 (1970)
Farrar, J. T.
Swell, L.
37. Wagner, C. J. Effects of meals and fasting on
Soloway, R. D. Biliary Lipid output and frequency
Trotman, B. W. of EHC of Bile Salts in Cholecystec-
Rosato, E. F. tomized Man
 Gastroenterology, 138, 792 (1974)
38. Zlatkis, A. A new Method for the Direct Determi-
Zak, B. nation of Serum Cholesterol
Boyle, A. J. J. Lab. Clin. Med., 41, 486 (1953)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Lungenfacharztes Dr. med. Wilhelm Kämpel und seiner Ehefrau Ursula, geb. Dörnemann, wurde ich am 13.5.1949 in Göttingen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kettwig/Ruhr besuchte ich das hiesige neusprachliche Theodor-Heuss-Gymnasium bis zum Abitur im Mai 1968.

Zum Wintersemester 1968/69 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg/Lahn. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Sommersemester 1969 ab, die ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1971. Auch die Zeit des klinischen Studiums verbrachte ich in Marburg. Das medizinische Staatsexamen bestand ich an der Philipps-Universität am 4.7.1975.

Während des klinischen Studiums begann ich im Sommer 1973 unter meinem verehrten Lehrer Herrn Professor S. Massarrat die Doktorarbeit an der Med.Universitäts-Poliklinik.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich von September bis Dezember 1975 an der Med.Poliklinik der Philipps-Universität Marburg, von Januar bis Juni 1976 an der chirurgischen Klinik Dr. Becker Bad Krozingen und an der Hautklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im August/September 1976.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten in Marburg :

Amon, Arndt, Aurich, Barthelmai, Blanke, Bode, Bommer,
Braasch, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume, Dehnicke,
Dimroth, Dittrich, Dölle, Dombrowski, Doss, Eissner,
Englhardt, Eschenbach, Exner, Friëderich, Gallwitz,
Ganz, Gerdes, Gössel, Gottesbüren, Graul, Haberich,
Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Heß, Hildebrandt,
Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jacob, Joseph, Kaffarnik,
Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Knauff, Koecke,
Koransky, Kuni, Lehmann, Linneweh, Ludwig, Lütcke,
Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Milzner-Schwartz,
Neurath, Nultsch, Oepen, Petry, Portig, Pots, Reim,
Remschmidt, Richter, Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec,
Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid,
Schmitz-Moormann, Schneider, Schulze, Seidel, Siegert,
Straub, Strohmeier, Stutte, Thoenes, Tücke, Turss, Troidl,
Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Wendt, Wesemann, Willenbockel .

